

511.4

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年10月23日 (23.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/086466 A1

(51) 国際特許分類⁷:
31/47, A61P 7/02, 31/04, 43/00

A61K 45/00,

(74) 代理人: 佐伯 寿生 (SAEKI,Norio); 〒103-0027 東京都
中央区日本橋三丁目15番2号高愛ビル9階 Tokyo
(JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP03/04627

(22) 国際出願日: 2003年4月11日 (11.04.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-111247 2002年4月12日 (12.04.2002) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 興和
株式会社 (KOWA COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒460-
8625 愛知県名古屋市中区錦三丁目6番29号 Aichi
(JP). 日産化学工業株式会社 (NISSAN CHEMICAL
INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒101-0054 東京都千代
田区神田錦町3丁目7番地1 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 筱田 耕治
(OIDA,Koji) [JP/JP]; 〒910-1104 福井県吉田郡松岡
町下合月23 Fukui (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTがゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイドノート」を参照。

(54) Title: NOVEL THROMBOMODULIN EXPRESSION PROMOTERS

(54) 発明の名称: 新規なトロンボモジュリン発現促進剤

WO 03/086466 A1

(57) Abstract: It is intended to provide a novel pharmacological effect of HMG-CoA reductase inhibitors, in particular, (+)-(3R,5S,6E)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-3-quinolyl-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid or its salt. Namely, TM expression promoters, more specifically speaking, antithrombotic drugs, preventives/remedies for sepsis, antiplatelet drugs and anticoagulants comprising as the active ingredient an HMG-CoA reductase inhibitor, in particular, (+)-(3R,5S,6E)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-3-quinolyl-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid or its salt.

(57) 要約: 本発明は、HMG-CoA還元酵素阻害剤、特に(+)-(3R,5S,6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-3-キノリル]-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸又はその塩の新規な薬理作用を提供するものである。本発明は、HMG-CoA還元酵素阻害剤、特に(+)-(3R,5S,6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-3-キノリル]-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸又はその塩を有効成分とするTM発現促進剤、より具体的には抗血栓剤、敗血症予防・治療剤、抗血小板剤、及び抗凝固剤に関する。

明 細 書

新規なトロンボモジュリン発現促進剤

技術分野

本発明はHMG-C_oA還元酵素阻害剤、特に(+)-(3R, 5S, 6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-3-キノリル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸又はその塩（以下、ピタバスタチンと略すことが有る）を有効成分とするトロンボモジュリン発現促進剤に関する。トロンボモジュリンは抗血液凝固物質であり、血液凝固能異常に関わる疾患及び／又は敗血症の予防及び治療剤として有用である。また、本発明は、ピタバスタチン又はその塩を有効成分とする抗血栓剤、敗血症予防・治療剤、抗血小板剤、及び抗凝固剤に関する。

背景技術

トロンボモジュリン（以下、TMと略すことがある。）は、血管内皮細胞膜上に存在する糖蛋白のひとつであり、トロンビンに結合し、トロンビンによるプロテインC活性化の補酵素として、主に血液凝固系の調節因子として機能している。

また近年、敗血症患者において活性型プロテインCが減少していることが明らかとなっており、プロテインC活性化の補酵素であるTMが敗血症の予防・治療剤として有望視されている（N Engl J Med, Vol. 344, No. 10 759-762 (2001)）。

HMG-C_oA還元酵素阻害剤（以下、スタチンと略すことが有る。）は、本来のLDL-コレステロール低下作用の他に、脂質代謝以外への効果、すなわち内皮細胞機能の改善、平滑筋細胞の増殖・遊走の抑制、plaquesの安定化（マクロファージ泡沫化抑制やマトリクスプロテアーゼ（MMP）の発現抑制など）、抗血栓作用、抗酸化作用などの多面的機能（pleiotropic effect）を持つことが近年明らかになっている。

スタチンの抗血栓作用については、これまでLDLの酸化抑制による内皮細胞の抗血栓作用改善（Atherosclerosis, Vol. 138, p271-280 (1998)）、凝固第

VII因子の活性化抑制作用 (Atheroscler Tromb Vasc Biol , Vol. 17, p265-272 (1997)) 、血小板機能の亢進抑制作用 (Atheroscler Tromb Vasc Biol , Vol. 15, p247-251 (1995)) 、血小板の粘着抑制作用 (Atheroscler Tromb Vasc Biol , Vol. 19, p1812-1817 (1999)) などが報告されている。

しかしながら、スタチンのTMの発現促進作用については全く知られていなかった。

発明の開示

本発明は、HMG-CoA還元酵素阻害剤、特に (+)- (3R, 5S, 6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-3-キノリル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸又はその塩の新規な薬理作用を提供するものである。より詳細には、本発明は、TMの発現を調節できる薬剤を提供することにある。

図面の簡単な説明

第1図は、本発明のスタチンによるトロンボモジュリンの抗原量の変化の結果を示すものである。第1図の縦軸はTM抗原量／細胞蛋白質をコントロールに対する比率(%)で示したものである。横軸は各スタチンの濃度を示す。各濃度における白抜き部分はピタバスタチン(Pit)、黒塗り部分はフルバスタチン(Flu)、及び斜線部分はプラバスタチン(Prä)をそれぞれ示す。

第2図は、本発明のピタバスタチンによるトロンボモジュリンの発現量の経時変化を示したものである。第2図の縦軸はTMの発現量をコントロールに対する比率(%)で示したものである。横軸は時間(時間)を示す。

発明を実施するための最良の形態

本発明者らは、血管内皮細胞を用いてTMのmRNA及び蛋白の発現に影響を及ぼす物質を探査した結果、全く意外にもスタチンにTMの発現促進作用が有り、しかも特にピタバスタチンに強いTM発現促進作用が有ることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、HMG-C_oA還元酵素阻害剤、特に(+)-(3R, 5S, 6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-3-キノリル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸又はその塩を有効成分とするTM発現促進剤を提供するものである。

スタチンは高脂血症治療剤として知られている化合物であるが、スタチンがTMの発現に作用するか否かについては全く知られていない。

スタチンとしては、特に制限されるものではないが、例えば米国特許第4, 739, 073号及びヨーロッパ特許出願公開第114, 027号；ヨーロッパ特許出願公開第367, 895号；米国特許第5, 001, 255号、第4, 613, 610号、第4, 851, 427号、第4, 755, 606号及び第4, 808, 607号、第4, 751, 235号、第4, 939, 159号、第4, 822, 799号、第4, 804, 679号、第4, 876, 280号、第4, 829, 081号、第4, 927, 851号、第4, 588, 715号；及びF. G. Kathawala, Medical Research Reviews, 11, 121-146 (1991)、また、ヨーロッパ特許出願公開第304, 063号；ヨーロッパ特許出願公開第330, 057号及び米国特許第5, 026, 708号及び第4, 868, 185号；ヨーロッパ特許出願公開第324, 347号；ヨーロッパ特許出願公開第300, 278号；米国特許第5, 013, 749号、第5, 872, 130号及び第5, 856, 336号、米国特許第4, 231, 938号、米国特許第4, 444, 784号、米国特許第4, 346, 227号、米国特許第5, 354, 772号、米国特許第5, 273, 995号、米国特許第5, 177, 080号、米国特許第3, 983, 140号、日本国特許第2, 648, 897号、米国特許第5, 260, 440号あるいはBioorganic & Medicinal Chemistry, 5, pp437, (1977)および日本国特許第2, 569, 746号、ヨーロッパ特許第304, 063号あるいは米国特許第5, 856, 336号に記載されている。

特に、米国特許第4, 231, 938号にはロバスタチンが、米国特許第4, 444, 784号にはシンバスタチンが、米国特許第4, 346, 227号にはプラバスタチンが、米国特許第5, 354, 772号にはフルバスタチンが、米国特許第5, 273, 995号にはアトルバスタチンが、米国特許第5, 177,

080号にはセリバスタチンが、米国特許第3, 983, 140号にはメバスタチンが、また日本国特許第2, 648, 897号、米国特許第5, 260, 440号あるいはBioorganic & Medicinal Chemistry, 5, pp437, (1977)にはロスバスタチン、すなわちモノカルシウム ビス (+) - 7 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 6 - イソプロピル - 2 - (N-メチル-N-メタンスルフォニルアミノピリミジン) - 5 -イル] - (3R, 5S) - ジヒドロキシー (E) - 6 - ヘプテノエートが記載されている。同様にピタバスタチンカルシウムは、日本国特許第2, 569, 746号、ヨーロッパ特許第304, 063号あるいは米国特許第5, 856, 336号に記載されている。

本発明のTM発現促進剤は、抗血液凝固作用及び血小板凝集抑制作用を有し、抗血液凝固活性をコントロールすることが望まれる疾患の予防及び治療において、抗血栓剤（抗血小板剤及び／又は抗凝固剤）及び／又は敗血症の予防・治療剤として有用である。

本発明のTM発現促進剤を医薬として用いる場合の投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などによる経口投与又は静脈内注射剤、筋肉注射剤、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、点眼剤、点鼻剤などによる非経口投与が挙げられる。またこのような種々の剤型の医薬製剤を調製するには、この有効成分を単独で、又は他の薬学的に許容される賦形剤、結合剤、增量剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、嬌味剤、香料、被膜剤、担体、希釈剤などを適宜組み合わせて用いることができる。これらの投与形態のうち、好ましい形態は経口投与であり、経口投与用製剤の調製にあたっては、有効成分の安定性を考慮して例えば特開平2-6406号、特許第2, 774, 037号、WO 97/23200の記載に従ってpHを調整するのが好ましい。本発明の医薬の投与量は、患者の体重、年齢、性別、症状等によって異なるが、通常成人の場合、一般式(1)で表される化合物として、一日0.01～1000mg、特に0.1～100mgを、1回又は数回に分けて経口投与又は非経口投与するのが好ましい。

本発明のTM発現促進剤は、経口投与又は非経口投与により投与される。

本発明のTM発現促進剤の投与量は、患者の体重、年齢、性別、症状等によつ

て異なるが、通常成人の場合、一日 0.01～1000 mg、好ましくは 0.1～100 mg を 1～3 回に分けて投与するのが好ましい。

なお、特願 2002-111247 明細書に記載された内容を、本明細書に、すべて取り込む。

実施例

以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれら実施例により何ら限定されるものではない。

実施例 1

正常ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVECs) を 2% (vol/vol) 牛胎児血清、50 μg/ml ゲンタマイシン、50 ng/ml アンフォテリシン B、10 ng/ml hEGF、5 ng/ml hFGF-B、1 μg/ml ハイドロコルチゾン及び 10 μg/ml ヘパリンを添加した HuMedia-EG2 培地（クラボウ社）の 24 穴プレートに 2×10^5 cells/well になるように撒く。次に、各検体（ピタバスタチン、フルバスタチン及びプラバスタチン）を終濃度 10^{-7} M～ 10^{-3} M となるように培地に加え、5% CO₂、37°C の条件下で 24 時間培養した。培養後、リン酸緩衝液 (pH 7.4) で 3 回洗浄し、0.15 mol/L NaCl、0.5% Triton X-100、及び 1 mmol/L ベンズアミドハイドロクロライドを含む 50 mmol/L トリス-塩酸 (pH 7.4) に懸濁後、TM を抽出した。TM 抗原量は TMmAb 2, 11 及び 20 モノクローナル抗体を用いて酵素免疫測定法により測定した。コントロール（等量の DMSO (0.01%) を含む）を 100%とした場合の、各検体の添加による細胞蛋白質中の TM 抗原の存在量に与える影響を測定した。

結果を第 1 図に示す。第 1 図の縦軸は TM 抗原量／細胞蛋白質をコントロールに対する比率 (%) で示したものである。横軸は各スタチンの濃度を示す。各濃度における白抜き部分はピタバスタチン (Pit)，黒塗り部分はフルバスタチン (Flu)，及び斜線部分はプラバスタチン (Pra) をそれぞれ示す。

この結果、何れのスタチンも TM の発現量を増大させることがわかる。特にピ

タバスタチン (Pit) による増加量が顕著であることがわかる。

実施例 2

HUVECsを2% (vol/vol) 牛胎児血清、50 μg/ml ゲンタマイシン、50 ng/ml アンフォテリシン-B、10 ng/ml hEGF、5 ng/ml hFGF-B、1 μg/ml ハイドロコルチゾン及び10 μg/ml ヘパリンを添加したHuMedia-EG2 培地（クラボウ社）に撒き、ピタバスタチン（終濃度 10^{-6} M）を培地に加え、5% CO₂、37°C の条件下で一定時間毎培養した。総RNAはTRIZOL 試薬（ライフ テクノロジー社）を用いて抽出し、定法のノーザンプロット法によりTM mRNAの発現量を測定した

結果を第2図に示す。第2図の縦軸はTMの発現量をコントロールに対する比率(%)で示したものである。横軸は時間(時間)を示す。12時間後から急激に発現量が増加していることがわかる。

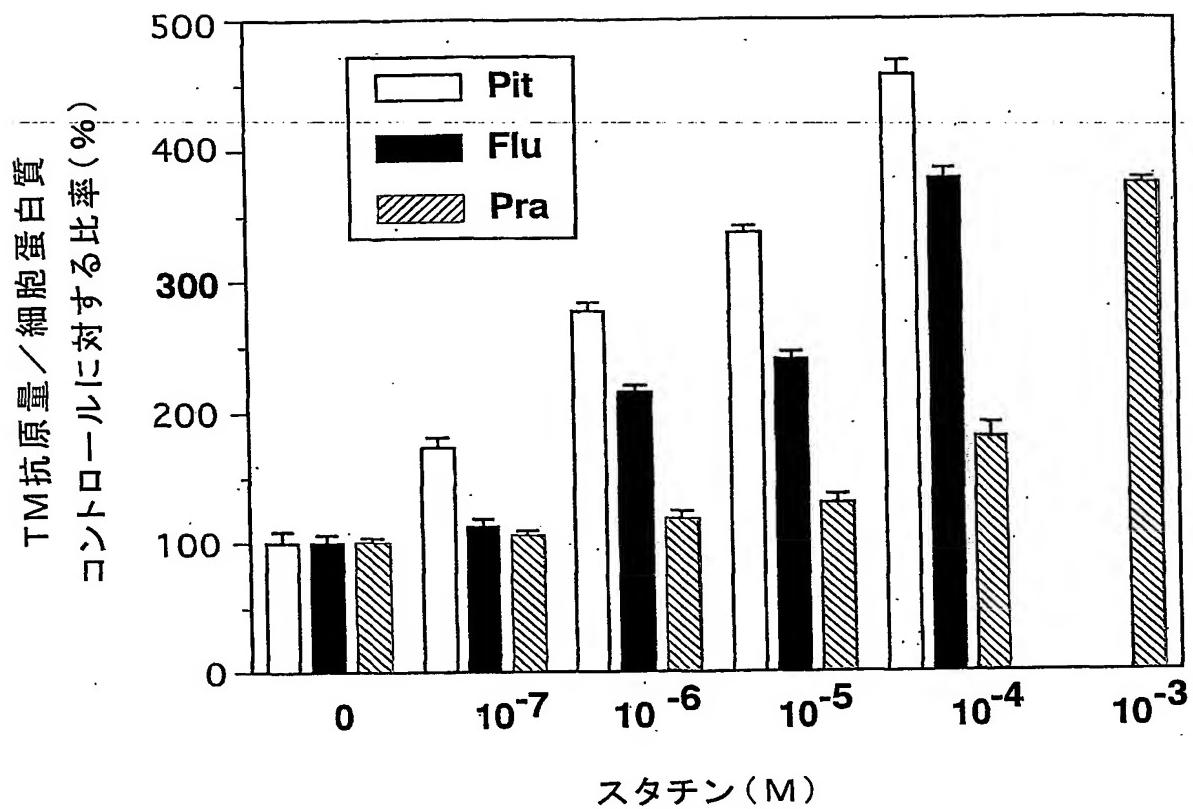
産業上の利用可能性

本発明によれば、スタチンが主に血液凝固系の調節因子として機能しているTMの発現を促進し、特にピタバスタチンは他のスタチンに比較し有意にTMの発現を促進できるので、抗血栓剤及び／又は敗血症予防・治療剤として有用である。

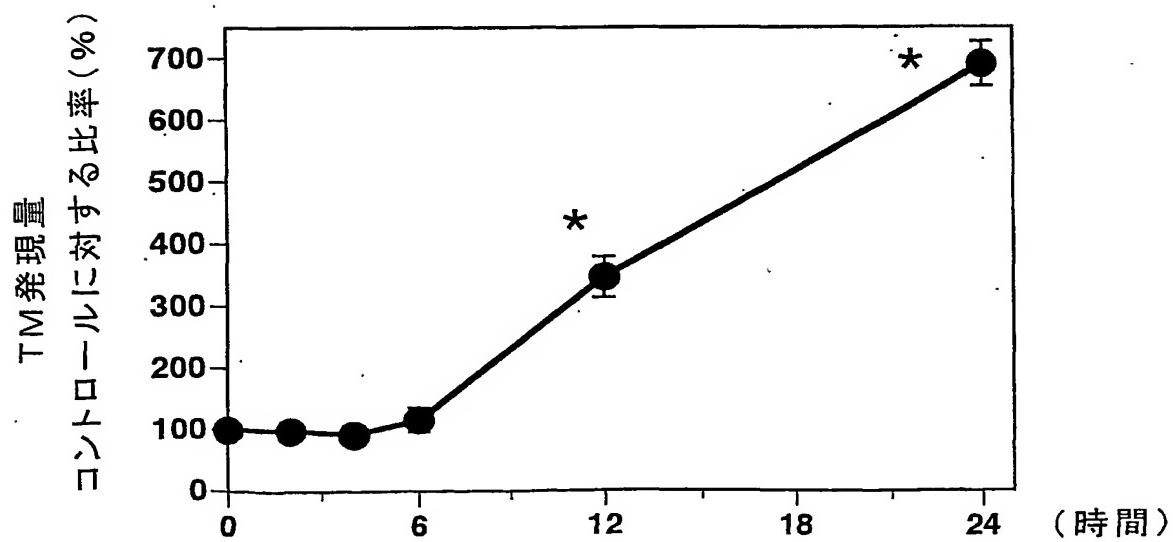
請 求 の 範 囲

1. HMG-CoA還元酵素阻害剤を有効成分とするトロンボモジュリン発現促進剤。
2. HMG-CoA還元酵素阻害剤が、(+)-(3R, 5S, 6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-3-キノリル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸又はその塩である請求の範囲第1項に記載のトロンボモジュリン発現促進剤。
3. (+)-(3R, 5S, 6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-3-キノリル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸又はその塩を有効成分とする抗血栓剤。
4. (+)-(3R, 5S, 6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-3-キノリル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸又はその塩を有効成分とする敗血症予防・治療剤。
5. (+)-(3R, 5S, 6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-3-キノリル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸又はその塩を有効成分とする抗血小板剤。
6. (+)-(3R, 5S, 6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-3-キノリル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸又はその塩を有効成分とする抗凝固剤。

第 1 図



第 2 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04627

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/47, A61P7/02, 31/04, 43/00, C07S215/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/47, A61P7/02, 31/04, 43/00, C07D215/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1992	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-1992	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), JICST (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Masao NAKAGAWA, "Kekkan Naihi Saibo ni okeru Kessen Seigyo-kei ni Oyobosu HMG-CoA reductase Sogaiyaku no Eikyo ni Kansuru Kenkyu", Ketsueki-kei Shikkan Chosa Kenkyuhan Ketsueki Gyoko Ijosho Bunkakai, Heisei 12 Nendo Kenkyu Gyoseki Hokokusho, 2001, pages 42 to 44	1 2-6
X A	ANDO, Hitoshi et al., Cerivastatin improves survival of mice with lipopolysaccharide-induced sepsis, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2000, Vol.294, No.3, pages 1043 to 1046	1 2-6
A	WO 92/00325 A1 (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 January, 1992 (09.01.92), Full text & EP 489180 A1	1-6

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
27 June, 2003 (27.06.03)Date of mailing of the international search report
08 July, 2003 (08.07.03)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04627

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MATHAY, M.A., Severe sepsis-A new treatment with both anticoagulant and antiinflammatory properties, New England Journal of Medicine, 2001, Vol.344, No.344, No.10, pages 759 to 762	1-6
A	WO 02/17913 A1 (Sankyo Co., Ltd.), 07 March, 2002 (07.03.02), Claims & JP 2002-145770 A & EP 1314425 A1	1-6
A	WO 01/58491 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 16 August, 2001 (16.08.01), Claims & JP 2001-294537 A & EP 1254667 A1	1-6
P,A	MORIKAWA, Shigeru et al., The effect of statins on mRNA levels of genes related to inflammation, coagulation, and vascular constriction in HUVEC, Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 2002, Vol.9, No.4, pages 178 to 183	1-6

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C17 A61K45/00, 31/47, A61P7/02, 31/04, 43/00,
C07D215/14

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C17 A61K45/00, 31/47, A61P7/02, 31/04, 43/00,
C07D215/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1926-1992
日本国公開実用新案公報	1971-1992
日本国登録実用新案公報	1994-1996
日本国実用新案登録公報	1996-2003

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN),
JICST(JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	中川雅夫, 血管内皮細胞における血栓制御系に及ぼすHMG-CoA reductase阻害薬の影響に関する研究, 血液系疾患調査研究班血液凝固異常症分科会 平成12年度研究業績報告書, 2001, pages 42-44	1
A	ANDO, Hitoshi et al, Cerivastatin improves survival of mice with lipopolysaccharide-induced sepsis, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2000, Vol. 294, No3, pages 1043-1046	2-6
X		1
A		2-6

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 27.06.03	国際調査報告の発送日 08.07.03
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 岩下直人 電話番号 03-3581-1101 内線 3451 

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 92/00325 A1 (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.) 1992. 01. 09 全文 & EP 489180 A1	1-6
A	MATHAY, M.A., Severe sepsis - A new treatment with both anticoagulant and antiinflammatory properties, New England Journal of Medicine, 2001, Vol. 344, No. 10, pages 759-762	1-6
A	WO 02/17913 A1 (Sankyo Company, Limited) 2002. 03. 07 Claims & JP 2002-145770 A & EP 1314425 A1	1-6
A	WO 01/58491 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 2001. 08. 16 Claims & JP 2001-294537 A & EP 1254667 A1	1-6
PA	MORIKAWA, Shigeru et al, The effect of statins on mRNA levels of genes related to inflammation, coagulation, and vascular constriction in HUVEC, Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 2002, Vol. 9, No. 4, pages 178-183	1-6

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

PCT Application
PCT/JP2003/004627



Applicant's or agent's file reference JA503533	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP03/04627	International filing date (day/month/year) 11 April 2003 (11.04.03)	Priority date (day/month/year) 12 April 2002 (12.04.02)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 45/00, 31/47, A61P 7/02, 31/04, 43/00, C07D215/14		
Applicant KOWA COMPANY, LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I Basis of the report
- II Priority
- III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV Lack of unity of invention
- V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI Certain documents cited
- VII Certain defects in the international application
- VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 06 May 2003 (06.05.03)	Date of completion of this report 23 October 2003 (23.10.2003)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/04627

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

 the international application as originally filed the description:

pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

 the claims:

pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19)
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

 the drawings:

pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

 the sequence listing part of the description:

pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is: the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)). the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)). the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

 contained in the international application in written form. filed together with the international application in computer readable form. furnished subsequently to this Authority in written form. furnished subsequently to this Authority in computer readable form. The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished. The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.4. The amendments have resulted in the cancellation of: the description, pages _____ the claims, Nos. _____ the drawings, sheets/fig _____5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/JP03/04627

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	2-6	YES
	Claims	1	NO
Inventive step (IS)	Claims	2-6	YES
	Claims	1	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The following documents are listed in the international search report.

- Document 1: Masao NAKAGAWA, "Kekkan Naihi Saibo ni okeru Kessen Seigyo-kei ni Oyobosu HMG-CoA reductase Sogaiyaku no Eikyo ni Kansuru Kenkyu," Ketsueki-kei Shikkan Chosa Kenkyuhan Ketsueki Gyoko Ijosho Bunkakai, Heisei 12 Nendo Kenkyu Gyoseki Hokokusho, 2001, pages 42 to 44.
- Document 2: ANDO, Hitoshi et al, Cerivastatin improves survival of mice with lipopolysaccharide-induced sepsis, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2000, Vol. 294, No. 3, pages 1043-1046
- Document 3: WO 92/00325 A1 (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.)
- Document 4: MATHAY, M. A., Severe sepsis-A new treatment with both anticoagulant and antiinflammatory properties, New England Journal of Medicine, 2001, Vol. 344, No. 10, pages 759-762

Document 1 states that HMG-CoA reductase inhibitors are useful for the regulation of the coagulation-fibrinolysis system.

Document 2 states that cerivastatin is useful for the treatment of sepsis.

Document 3 states that thrombomodulin has a blood coagulation inhibitory action.

Document 4 states that inactive protein C is converted to its active form by thrombomodulin, that in patients with sepsis, active protein C is decreased by a decrease in thrombomodulin, and that active protein C is useful in the treatment of sepsis.

In light of the descriptions in documents 3 and 4, before the filing date of this application it is unlikely that there was recognition by persons skilled in the art that thrombomodulin expression promoters can be categorized as antithrombotic drugs, antiplatelet drugs, anticoagulants, and preventives/remedies for sepsis, and this examination does not find that the scope of application of the former extends beyond the scope of application of the latter. Therefore, this examination does not find that the invention of claim 1 can be distinguished from the inventions described in documents 1 or 2.

As a result, the invention of claim 1 lacks novelty and an inventive step.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/04627

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of Box V. 2.:

The inventions of claims 2-6 contain pitavastatin as an HMG-CoA reductase inhibitor, and none of the above documents either describes or suggests that pitavastatin has a more pronounced effect in increasing the expression of thrombomodulin than fluvastatin and pravastatin as shown in the Examples of the Specification.

The inventions of claims 2-6 are novel and involve an inventive step.
The inventions of claims 1-6 have industrial applicability.

特許協力条約

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 06 NOV 2003

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 JA 503533	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP03/04627	国際出願日 (日.月.年) 11.04.03	優先日 (日.月.年) 12.04.02
国際特許分類 (IPC) Int. C17 A61K45/00, 31/47, A61P7/02, 31/04, 43/00, C07D215/14		
出願人（氏名又は名称） 興和株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。

この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対して訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。
 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
 この附属書類は、全部で ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- I 国際予備審査報告の基礎
- II 優先権
- III 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV 発明の単一性の欠如
- V PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ある種の引用文献
- VII 国際出願の不備
- VIII 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 06.05.03	国際予備審査報告を作成した日 23.10.03
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 岩下 直人 電話番号 03-3581-1101 内線 3451
	4C 9841

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

 出願時の国際出願書類

- | | |
|--|----------------------|
| <input type="checkbox"/> 明細書 第 _____ ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 第 _____ ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 第 _____ ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 第 _____ 項、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 第 _____ 項、 | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 第 _____ 項、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 第 _____ 項、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 第 _____ ページ/図、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 第 _____ ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 第 _____ ページ/図、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
- PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
- 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- この国際出願に含まれる書面による配列表
- この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表
- 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
- 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表
- 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
- 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 补正により、下記の書類が削除された。

- 明細書 第 _____ ページ
- 請求の範囲 第 _____ 項
- 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかつたものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲 2-6 請求の範囲 1	有 無
進歩性 (I S)	請求の範囲 2-6 請求の範囲 1	有 無
産業上の利用可能性 (I A)	請求の範囲 1-6 請求の範囲	有 無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

国際調査報告において以下の文献が示された。

文献1. 中川雅夫, 血管内皮細胞における血栓制御系に及ぼすHMG-CoA reductase阻害薬の影響に関する研究, 血液系疾患調査研究班血液凝固異常症分科会 平成12年度研究業績報告書, 2001, pages 42-44

文献2. ANDO, Hitoshi et al, Cerivastatin improves survival of mice with lipopolysaccharide-induced sepsis, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2000, Vol. 294, No3, pages 1043-1046

文献3. WO 92/00325 A1 (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.)

文献4. MATHAY, M.A., Severe sepsis - A new treatment with both anticoagulant and antiinflammatory properties, New England Journal of Medicine, 2001, Vol. 344, No. 10, pages 759-762

文献1には、HMG-CoA reductase阻害薬が凝固・線溶系の調節に有用である旨記載されている。

文献2には、セリバスタチンが敗血症の治療に有用である旨記載されている。

文献3には、トロンボモジュリンが血液凝固阻害作用を有する旨記載されている。

文献4には、トロンボモジュリンにより不活性型プロテインCが活性型に変化する旨、敗血症の患者においては、トロンボモジュリンの減少により活性型プロテインCが減少している旨、及び活性型プロテインCが敗血症の治療に有用である旨記載されている。

文献3、文献4の記載に鑑みれば、本国際出願の出願日以前に、トロンボモジュリン発現促進剤が、抗血栓剤、抗血小板剤、抗凝固剤、及び敗血症予防・治療剤と区別しうる医薬用途であるとの認識が当該技術分野の専門家に形成されていたものとは考えられないし、また、前者の適用範囲が後者のそれを越えるものとも認められないから、請求の範囲1に記載の発明が文献1または文献2に記載のものと区別し得るものと認められない。

したがって、請求の範囲1に記載の発明は新規性及び進歩性を有しない。

補充欄（いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること）

第 V.2. 欄の続き

請求の範囲 2 – 6 は、HMG-CoA reductase阻害薬としてピタバスタチンを含有するものであるが、本願明細書実施例に示されるように、ピタバスタチンがトロンボモジユリン発現量増大作用についてフルバスタチンやプラバスタチンと比較して顕著な効果を示すことは上記文献には記載も示唆もなされていない。

請求の範囲 2 – 6 に記載の発明は新規性及び進歩性を有する。
請求の範囲 1 – 6 に記載の発明は産業上の利用可能性を有する。